

TRセンター後継部門 ー核酸創薬研究部門の設置についてー

東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 教授 **和田 猛** わだ たけし

平成26年度から30年度まで行われたTRセンターの活動の中で、特に優れた成果を挙げた研究分野であり、かつ今日における社会的な要請と注目度の高いものとして、核酸医薬関連の研究分野が挙げられる。本学には、核酸創薬の分野で世界的に活躍している研究者が複数存在し、それらがみなTRセンターのメンバーとして研究に参画していた。そこで、TRセンターの後継部門として、「核酸創薬研究部門」の設置を計画し、2019年4月に発足した。

平成29年度に、西川元也教授を代表者として「核酸創薬DDS懇談会」が設置され、本学の核酸医薬に関わる研究者が参集し、核酸医薬の開発に関する議論を重ね、本部門の設置に向けた準備が整った。核酸医薬の開発に

必要な研究分野は多岐にわたるが、本学には各分野における極めて優れた研究者がおり、本部門ではそれらを結集することにより、本学独自の核酸医薬の開発が推進できるという大きなシナジー効果が期待できる。

本部門は、独自の核酸合成技術を基盤とした核酸創薬ベンチャーの設立と核酸医薬の臨床開発実績のある筆者を部門長とし、核酸医薬の体内動態制御を基盤としたDDS（西川元也教授）、アンチセンス核酸医薬の設計と応用（鳥越秀峰教授）、核酸医薬の高分子キャリア（大塚英典教授）、核酸医薬分子の製剤化（花輪剛久教授）、核酸医薬を用いる免疫系の制御（西山千春教授）、核酸医薬の代謝（樋上賀一教授）、核酸医薬によるがん治療（秋本和憲教授）の各分野に加え、新たにバイオイン

フォマティクスやAIを活用した核酸医薬の標的探索と設計に宮崎智教授が加わる組織構成となっている（図）。すでに部門内では研究者間の共同研究が進行、または計画されている。

本研究部門では、従来の核酸医薬品と比較して、有効性、安定性、安全性に優れた新規核酸誘導体を開発し、また、核酸に結合して安定性や体内動態を改善する新規キャリア分子、製剤技術を確認することを目指

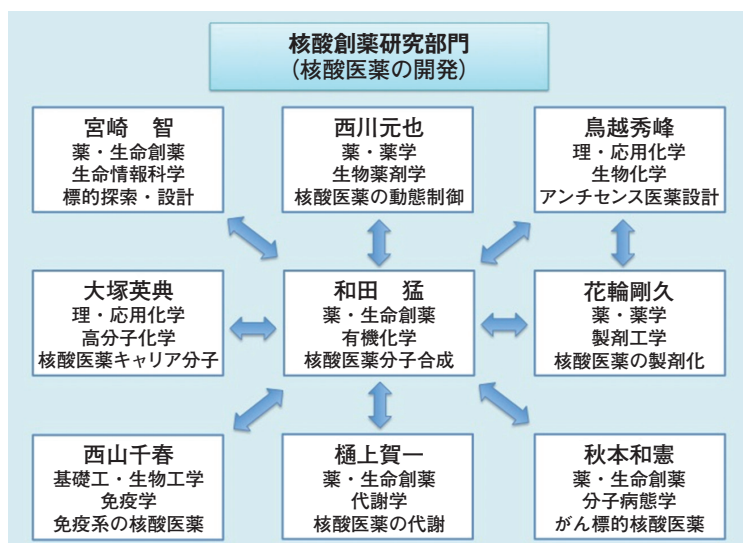


図 核酸創薬研究部門の構成メンバー

す。また、それらの核酸医薬分子の標的として、免疫系、代謝系、がんに関わる疾患領域を選び、新規核酸医薬を用いた治療法の開発につなげることを目標としている。このように、本学の核酸創薬に関わる優れた研究者が本部門に結集し、独自の標的に対する独自の核酸医薬を開発する。

核酸医薬の現状と本部門の研究課題

現在、抗体医薬に続く次世代医薬として、核酸医薬の実用化に大きな期待が寄せられている。2019年に報告された市場調査・コンサルティング会社（シードプランニング社）の試算では、2018年に21億米ドルであった核酸医薬の世界市場規模は、2030年には194億米ドルに達すると予測されている。しかし、これまでに上市された核酸医薬品はわずか8品目に過ぎず、核酸医薬の開発は大きなブレイクスルーが必要な段階に直面しているのも事実である。

このような状況の中で、本部門では、独自の標的に対する独自の核酸医薬の開発を推進する。研究計画としては、まず、核酸医薬の本体である新規核酸誘導体の開発を行う。具体的には、現在汎用されているホスホロチオエート核酸に代わる次世代の核酸医薬分子として期待されているボラノホスフェート核酸の合成手法を確立し、免疫系や乳がん細胞系における既存の核酸医薬との安定性、有効性の比較を行うことを計画している。また、核酸医薬に結合して生体内における安定性向上に有効なカチオン性人工オリゴ糖およびカチオン性ペプチドの大量合成技術を確立し、*in vitro*, *in vivo*の系においてその効果を確認する。

現在、核酸医薬品の開発では、核酸医薬の副作用の軽減が大きな課題になっており、上記の手法はこれらの問題を抜本的に解決する新しいプラットフォーム技術として大いに注目を集めている。また、DNAナノテクノロジー

ジーを利用したナノ構造化核酸に関する検討を行い、ナノ構造化核酸の立体構造依存的な細胞相互作用を解明し、細胞選択的核酸デリバリーシステムの構築を目指す。一方、従来の低分子医薬では困難であった創傷治癒や膀胱癌に対する治療薬として、関連遺伝子の発現を制御するアンチセンス医薬の開発を目指す。また、それぞれの疾患に応じて、核酸医薬の投与方法は異なるが、特定の疾患に有効な核酸医薬の新規製剤化手法の開発を行う。さらに、核酸医薬の新たな標的疾患として、老化や老化に伴う疾患や代謝異常の制御を目指した研究を展開する。

特に、これまでに知られていない核酸医薬の標的分子を探索するとともに、新規に作製された核酸医薬を*in vitro*, *in vivo*の系において評価する予定である。一方、自己免疫疾患やアレルギー、移植時の拒絶反応の制御を目指し、免疫担当細胞の機能やそれに関わる遺伝子の発現制御機構を解析し、それらを制御する核酸医薬の開発を行う。他の標的として、siRNAを用いた有効な乳がん治療薬の開発を目指し、新規カチオン性分子とsiRNAの複合体の有効性を検証する。これらの研究において、疾患の標的となるタンパク質をコードするmRNAや非コードRNAの配列をバイオインフォマティクスとAIを活用して探索する技術を開発し、核酸医薬の分子設計につなげる。

以上述べたように、核酸創薬に関わる本学の優れた研究者が本部門に結集し、画期的な核酸医薬の創製に挑戦する。このように、大学内の研究チームで核酸医薬を開発する試みは他に例を見ず、本学でこそ実現可能な研究組織である。また、これまでに、本部門のメンバーは、TRセンターの活動を通して学外、特に医学系研究者との共同研究を活発に展開しており、本部門でも継続的に共同研究を推進する予定である。今後の本部門の活動および研究成果に大いに期待していただきたい。